

SLE 治疗须有的放矢

● 丁思月

系统性红斑狼疮(SLE)是一种严重的慢性系统性自身免疫性疾病,由遗传、表观遗传和免疫因素之间的复杂相互作用引起。

其中,树突状细胞(DCs)作为最重要的抗原呈递细胞,在触发致病性自身免疫反应和维持免疫耐受方面发挥着关键作用。不同的DC亚群具有多样化的表型和功能特征,并且在SLE发展过程中的塑造免疫和耐受性方面发挥着不同的作用。

多项发病机制研究成果发表

DCs的异常激活或耐受性异常不仅会引发炎症介质和I型干扰素的异常产生,导致致病性先天免疫和自身炎症,还会导致效应与调节性T细胞反应失衡以及B细胞持续产生自身抗体,使SLE的自身免疫发病机制不断放大。在过去的十年中,科学家在揭示DC积累或功能的变化以及DC的功能失调如何导致SLE的病理性炎症方面取得了重大进展,从而使基于DC的疗法在SLE治疗方面取得突破。

日前,海军军医大学/中国医学科学院基础医学研究所/南开大学曹雪涛团队在*Journal of Autoimmunity*在线发表题为“Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to therapeutic applications”的综述文章。该综述回顾了SLE发病机制中主要DC亚群的激活和功能的最新进展,以及靶向DC亚群或针对SLE的治疗潜力。

另外,中国医学科学院北京协和医学院曹雪涛、姜明红及蒋澄宇在*Journal of Autoimmunity*在线发表题为“Nuclear translocation of RIG-I promotes cellular apoptosis”的研究论文。该研究报道了病毒感染后,RIG-I在巨噬细胞和成纤维细胞的细胞核中积累,而核RIG-I存在于SLE患者的外周血单个核细胞(PBMC)中。

该研究发现核RIG-I与无嘌呤/无嘧啶内切脱氧核糖核酸酶1(APEX1)的前20个氨基酸相互作用并减弱

APEX1的抗凋亡特性,因此在病毒感染后期通过不依赖IFN- γ 的方式促进病毒感染细胞凋亡以抑制病毒感染。总之,除了它作为细胞溶质先天感应器激活IFN- γ 表达,该研究结果还揭示了核RIG-I在诱导细胞凋亡中的非典型作用。这项研究为通过核RIG-I-APEX1相互作用调节感染、IFN- γ 和自身免疫性疾病提供了新的见解。

早些时候,曹雪涛团队在*Journal of Autoimmunity*在线发表题为“RNA-binding protein hnRNP U1 binds κB sites to attenuate NF- κB -mediated inflammation”的研究论文。研究结果表明,从机制上讲,hnRNP U1与NF- κB 竞争结合 κB 位点以限制炎症反应的幅度和持续时间。同时,在炎症反应过程中,hnRNP U1与靶基因启动子的广泛动态结合被揭示。总之,该研究增加了对hnRNPs在NF- κB 介导的炎症中的作用的新的见解,提出了一种控制炎症性自身免疫性疾病的潜在治疗策略。

SLE 靶向治疗更进一步

据悉,SLE可导致皮肤、肾脏、关节等多个终末器官以及心血管系统和神经系统出现严重的炎症病变。在过去十年中,曹雪涛团队对SLE复杂炎症病理的细胞和分子机制进行了广泛研究,为SLE的病理生理学提供了新的认识,也促进了新型疾病诊断标志物或药物靶点的开发。

SLE的免疫发病机制特征是I型干扰素(IFN- γ)、促炎细胞因子、自身抗体、免疫复合物(IC)的大量沉积以及由于免疫耐受失败导致的先天性和适应性免疫过度活跃。免疫耐受是避免自身组织免疫破坏的关键保障程序,包括通过负选择中枢缺失自身反应性T细胞和B细胞,以及通过诱导抑制性分子和调节性T细胞或B细胞对逃逸的自身反应性T细胞和B细胞进行外周控制。中枢或外周耐受的破坏导致对自身组织的异常免疫反应,从而引发自身免疫性疾病,如SLE的病理性炎症和组织损伤。然而,SLE复杂



图片来源:摄图网

的免疫发病机制背后的详细细胞和分子机制仍不清楚,这极大地阻碍了对预防或治疗SLE的有效方法的研究。

抗原的先天感知被认为是导致SLE自身反应性先天性或适应性免疫反应的触发事件。DC由Ralph Steinman于1973年发现,是最重要的抗原呈递细胞,通过连接先天免疫和适应性免疫在SLE中发挥关键作用。DC代表高度异质的细胞群,由多个细胞亚群组成,例如常规树突状细胞(cDC)、浆细胞样DC(pDC)、单核细胞衍生DC(mDC)和致耐受性DC(toDC)。这些DC亚群中的每一个都具有不同的转录、代谢、表型和功能特征,并在控制免疫和耐受之间的平衡方面发挥着不同的作用。

一般来说,DCs在调节SLE相关自身免疫方面是一把双刃剑:一方面,DCs可以通过模式识别受体(PRR)识别自身和非自身抗原,并激活细胞内信号级联以诱导细胞成熟以及炎症细胞因子和IFN- γ 的产生,进一步激活自身反应性T细胞和B细胞,以触发SLE发病机制的炎症性组织损伤;另一方面,具有致耐受性的DC可通过诱导调节性T或B细胞生成/功能或抑制T或B细胞活化来介导免疫耐受,从而有助于预防病理性炎症和自身免疫。

不同的DC亚群以依赖于特定免疫微环境或炎症阶段的方式在先天免疫和适应性免疫的调节中发挥协调或竞争作用,有助于精细控制免疫和耐受性。目前已经开发了各种方法来阻断DC的致病作用或恢复DC的致耐受作用以治疗SLE。在这篇综述中,总结了主要DC亚群、cDC、pDC和toDC在SLE发病机制中的激活和功能及其作为SLE靶向治疗的潜力。该

综述还讨论了DC功能失调在SLE相关器官炎症中的致病作用。

从机制探索到新药研究

在进一步优化传统治疗方案(如联合免疫治疗方案CIST)的同时,科学家也将眼光放在了更远的地方——新药研发。但新药研发十分困难,具有投入高、周期长、风险高的特点。

“SLE领域的新药研发困难重重。”北京大学人民医院临床免疫中心主任栗占国表示,由于SLE发病机制复杂、疾病表现异质性强,临床上需要选择合适的临床终点和背景治疗来证明治疗获益,这对治疗方案的有效性评估十分重要。近年来,随着新药的不断问世,临床方案的设计也在不断改进,这促进了新药临床应用的转化。

靶向治疗是自身免疫性疾病治疗的新兴途径。在SLE治疗领域,靶向治疗药物主要分为三大类,分别为靶向B细胞、T细胞以及不同细胞因子的药物。“这些新型靶向治疗方案各有千秋,从目前的研究结果来看,它们在SLE治疗中均具有较为突出的优势。”但栗占国强调,到现在为止,没有相关的头对头研究比较,因此尚不能定论何种治疗方案更佳。

此外,SLE领域还有许多正在探索中的新兴疗法,如共刺激疗法、补体靶向疗法等。民族医药青蒿素具有调节免疫、抗凝、抗感染甚至降脂等作用,在SLE治疗的临床试验中,结果谨慎乐观。谈及SLE新药领域未来更多的研究方向时,栗占国指出,除了更深入的靶向治疗研究,如挖掘潜在治疗靶点以及新型药物的临床验证,更前沿的研究内容还包括治疗性疫苗、免疫增强药物以及干细胞疗法的探索。